



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 534 074 A1**

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 92112048.1

(51) Int. Cl. 5: **A61B 5/00**

(22) Anmeldetag: 15.07.92

(30) Priorität: 16.09.91 DE 4130742

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
31.03.93 Patentblatt 93/13

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT CH DE FR GB IT LI NL SE

(71) Anmelder: Institut für Diabetestechnologie
Gemeinnützige Forschungs - und
Entwicklungsgesellschaft mbH
Helmholtzstrasse 20
W-7900 Ulm(DE)

(72) Erfinder: Pfeiffer, Ernst F., Prof.Dr.Dres.h.c.
Stauffenbergstrasse 34
W-7900 Ulm(DE)
Erfinder: Meyerhoff, Carsten, Dr.med.

Rychartweg 32
W-7900 Ulm(DE)
Erfinder: Zier, Horst
Eichenring 19
W-7901 Lonsee-Luizhausen(DE)
Erfinder: Keck, Fritz S., Priv.Doiz.Dr.med.
Tomerdingerstrasse 39
W-7909 Dornstadt(DE)
Erfinder: Kerner, Wolfgang, Prof.Dr.med.
Schwalbenweg 6
W-7909 Dornstadt-Bollingen(DE)

(74) Vertreter: Wolf, Eckhard, Dr.-Ing.
Patentanwälte Wolf & Lutz Hauptmannsreute
93
W-7000 Stuttgart 1 (DE)

(54) Verfahren und Anordnung zur Bestimmung der Konzentration von Inhaltsstoffen in Körperflüssigkeiten.

(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine Anordnung zur kontinuierlichen Bestimmung der Konzentration von Inhaltsstoffen, wie Glucose oder Milchsäure, in Körperflüssigkeiten. Die Probenentnahme aus dem Körpergewebe erfolgt nach dem Dialyseverfahren. Zu diesem Zweck ist eine im Körpergewebe implantierbare, die Gestalt eines doppelumigen Katheters aufweisende Dialysesonde (10) vorgesehen, die in der Nähe ihres distalen Endes eine geschlossene Dialysemembran (26) trägt. Weiter ist ein sich innerhalb der Dialysesonde (10) bis in den Membranbereich hinein erstreckender, mit einem kontinuierlichen Perfusatstrom beaufschlagbarer Zuflußkanal (12) sowie ein entlang einer Dialysestrecke nach außen hin durch die Dialysemembran (36) begrenzter, mit dem Zuflußkanal am distalen Ende kommunizierender und mit einer Meßanordnung verbundener Rückflußkanal (18) vorgesehen. Um während einer möglichst langen Meßdauer driftfreie Konzentrationsmessungen durchführen zu können, weist die Meßanordnung eine in eine Durchflußkammer des Rückflußkanals eingreifende elektrochemische Enzymzelle (20) auf, während in den Rückflußkanal (18) in Strömungsrichtung vor der Enzymzelle (22) ein mit einem zum Perfusatstrom proportionalen Pufferstrom beaufschlagbarer Bypasskanal (24) mündet.

EP 0 534 074 A1

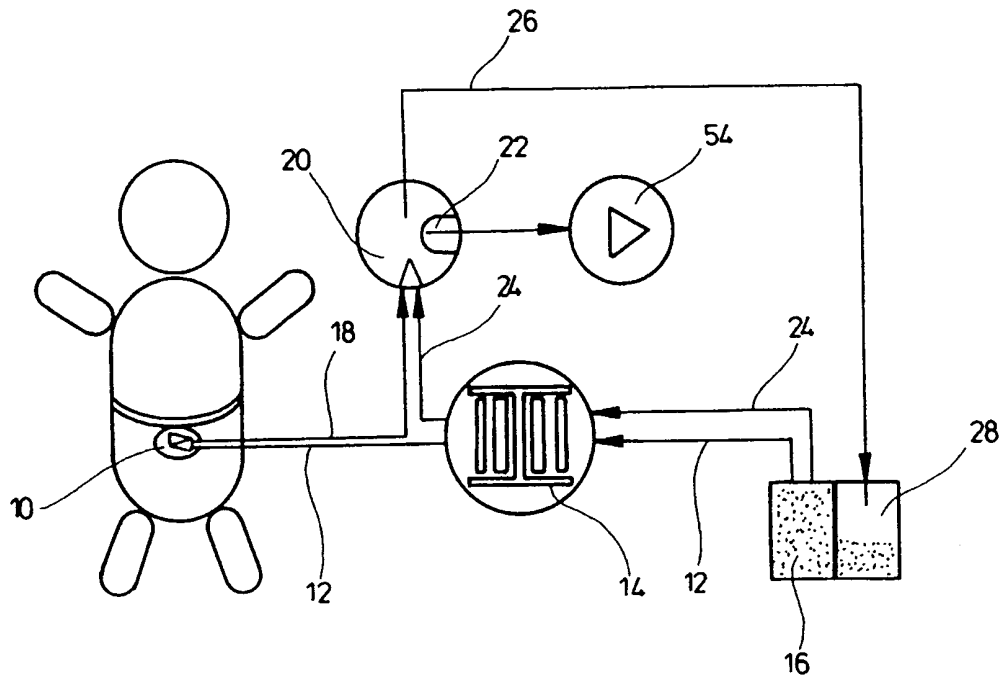


Fig. 1

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und eine Anordnung zur Bestimmung der Konzentration von Inhaltsstoffen, wie Glucose oder Milchsäure, in Gewebeflüssigkeit, wobei mittels einer im Körpergewebe implantierbaren, mit einem kontinuierlichen Perfusatstrom beaufschlagbaren Dialyse-sonde ein mit den Inhaltsstoffen angereicherter Dialysatstrom erzeugt und einer vorzugsweise extrakorporal angeordneten Meßanordnung zugeleitet wird.

Körpergewebe bestehen aus Zellen, die in einer Strömungsumgebung leben, in der Nährstoffe und Zerfallsprodukte zwischen den Zellen und den Blutgefäßen transportiert werden. Die Konzentration der Inhaltsstoffe lassen somit Rückschlüsse auf den Stoffwechselzustand eines Patienten zu. Die Konzentrationsbestimmung kann beispielsweise durch Probenentnahme aus dem extrazellulären Raum nach dem Dialyseprinzip erfolgen. Hierzu wird eine Dialyse-sonde, die aus einer Dialysemembran und Leitungen für den Perfusatstrom besteht, in das Gewebe eingeführt. Das an der Membran vorbeiströmende Perfusat reichert sich mit Inhaltsstoffen aus der Gewebeflüssigkeit an und kann anschließend gesammelt und chemisch analysiert werden. In diesem Zusammenhang ist es auch bereits bekannt, das Dialysat unmittelbar einer Meßanordnung zuzuleiten (DE-OS 33 42 170).

Weiter ist es zur Bestimmung des Glucosegehalts in Gewebeflüssigkeit an sich bekannt (EP-A-275 390), eine in die Gewebeflüssigkeit eintauchende elektrochemische Enzymzelle unter Verwendung von Glucoseoxidase als Enzym zu verwenden und den Glucosegehalt aufgrund amperometrischer Messungen zu bestimmen. Umfangreiche Untersuchungen haben jedoch gezeigt, daß die unmittelbar in das Gewebe implantierte Enzymzelle in ihrer Meßempfindlichkeit mit der Zeit stetig abnimmt. Dies wird einmal auf reaktionshemmende Inhibitoren zurückgeführt, die in der Gewebeflüssigkeit enthalten sind und sich in der Enzymzelle ablagern. Zum anderen kann auch eine lokale Austrocknung des Gewebes im Bereich der implantierten Enzymzelle zu einer Verfälschung der Meßergebnisse führen.

Ausgehend hiervon liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, das bekannte Verfahren der eingangs angegebenen Art dahingehend zu verbessern, daß kontinuierliche Konzentrationsmessungen über eine längere Zeit hinweg ohne Nacheichung möglich sind.

Zur Lösung dieser Aufgabe werden die in den Ansprüchen 1 bzw. 7 angegebenen Merkmalskombinationen vorgeschlagen. Weitere vorteilhafte Ausgestaltungen und Weiterbildungen der Erfindung ergeben sich aus den abhängigen Ansprüchen.

Die erfindungsgemäße Lösung geht von der bei vielen Meßreihen gewonnenen Erkenntnis aus, daß mit der Dialysemethode bei geeigneter Abstimmung zwischen Membrandurchlässigkeit, Membranoberfläche und Perfusatstrom sich nur eine geringe Störung im benachbarten Gewebebereich ergibt, so daß der unerwünschte Austrocknungseffekt vermieden wird. Andererseits hat es sich jedoch vor allem bei der Glucosebestimmung und der Milchsäurebestimmung gezeigt, daß bei unmittelbarem Eintauchen der elektrochemischen Enzymzelle in den Dialysatstrom sich nach wie vor ein zeitabhängiger Hemmfaktor bemerkbar macht, der innerhalb einer längerdauernden Meßserie eine Nacheichung der der die enthaltenden Enzymzelle Meßschaltung erfordert. Um dies zu vermeiden, wird nun gemäß der Erfindung vorgeschlagen, daß dem Dialysatstrom in Strömungsrichtung vor der Meßanordnung ein zum Perfusatstrom proportionaler Pufferstrom zugemischt wird, und daß mit den so gebildeten Meßdialysat eine in der Meßanordnung angeordnete elektrochemische Enzymzelle kontinuierlich beaufschlagt wird.

Dem Pufferstrom wird vorteilhafterweise ein phosphathaltiger pH-Stabilisator beigemischt. Vorteilhafterweise bestehen die Perfusionsflüssigkeit und/oder die Pufferflüssigkeit aus einer gegebenenfalls pH-stabilisierten physiologischen Kochsalzlösung oder aus Ringer-Lösung.

Der Einfachheit halber werden das Perfusat und die Pufferflüssigkeit aus einem gemeinsamen Flüssigkeitsreservoir angesaugt. In der praktischen Anwendung hat sich ein Verhältnis zwischen Perfusatstrom und Pufferstrom von 1:0,5 bis 1:3 als optimal erwiesen. Der Perfusatstrom ist dabei auf die Dialysemembran-Oberfläche und deren Durchlässigkeit abzustimmen und beträgt zweckmäßig zwischen 1 und 5 µl/min bezogen auf eine Membranoberfläche von ca. 10 mm².

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird vorteilhafterweise eine Anordnung verwendet, die eine in Körpergewebe implantierbare, die Gestalt eines doppelumigen Katheters aufweisende Dialyse-sonde enthält, die in der Nähe ihres distalen Endes eine geschlossene Dialysemembran trägt, und innerhalb der ein sich bis in den Membranbereich hinein erstreckender, mit einem kontinuierlichen Perfusatstrom beaufschlagbarer Zuflußkanal und ein entlang einer Dialyse-sonde nach außen hin durch die Dialysemembran begrenzter, mit dem Zuflußkanal am distalen Ende kommunizierender, mit einer vorzugsweise extrakorporal angeordneten Meßanordnung verbundener Rückflußkanal angeordnet ist. Erfindungsgemäß weist hierbei die Meßanordnung eine in eine Durchflußkammer des Rückflußkanals eingreifende elektrochemische Enzymzelle auf, während in den Rückflußkanal in Strömungsrichtung vor der Enzymzelle ein mit einem zum Perfusatstrom proportionalen Pufferstrom beaufschlagbarer Bypass-Kanal mündet.

Eine bevorzugte Ausgestaltung der Erfindung sieht vor, daß die Enzymzelle eine vorzugsweise aus Platin- oder Golddraht bestehende Meßelektrode, eine der Meßelektrode benachbarte, vorzugsweise aus Silber oder Edelstahl bestehende Bezugselektrode, sowie eine auf den Elektroden angeordnete, vorzugsweise mit einer semipermeablen Membran überzogene Enzymschicht aufweist. Je nach Anwendungsfall

- 5 kann die Enzymschicht beispielsweise aus Glucoseoxidase (zur Bestimmung von β -D-Glucose) oder aus Lactatoxidase (zur Bestimmung von Lactat) bestehen. Zur Durchführung von Kombinationsmessungen kann auch eine Enzymzelle mit mindestens zwei mit unterschiedlichen Enzymen beschichteten oder unbeschichteten Meßelektroden und einer gemeinsamen Bezugselektrode eingesetzt werden. Die verschiedenen Meßelektroden greifen dabei zweckmäßig in getrennte Teilkanäle der Durchflußkammer ein.
- 10 Als Dialysemembran wird vorteilhafterweise eine mikroporige Polycarbonatfolie oder eine Polyurethanfolie mit einer Porenweite von ca. 0,01 μ m verwendet.

- Der Zuflußkanal und der Bypass-Kanal können ansaugseitig mit einem gemeinsamen Flüssigkeitsreservoir verbunden werden. Um eine exakte Proportionalität zwischen Perfusatstrom und Pufferstrom zu erzielen, sind der Zuflußkanal und der Bypass-Kanal vorteilhafterweise mit je einem elastisch nachgiebigen
- 15 Ansaugschlauch einer gemeinsamen Rollendosierpumpe verbunden.

- Um die durch die Dialysesonde hervorgerufenen Störungen innerhalb des Gewebes so klein wie möglich zu halten, wird gemäß einer vorteilhaften Ausgestaltung der Erfindung vorgeschlagen, sowohl den Zuflußkanal als auch den Rückflußkanal im Bereich der Dialysesonde aus elastisch nachgiebigem Kunststoffmaterial herzustellen, wobei notwendigerweise das Kunststoffmaterial etwas steifer als die Dialysemembran ausgebildet sein sollte.
- 20 Im folgenden wird die Erfindung anhand der Zeichnung näher erläutert. Es zeigen

- Fig. 1 eine schematische Darstellung einer Meßanordnung zur Bestimmung der Konzentration von Inhaltsstoffen in Gewebeflüssigkeit nach der Dialysemethode;
- Fig. 2 eine Dialysesonde in vergrößerter geschnittener Darstellung;
- 25 Fig. 3 einen Schnitt durch die Spitze eines Enzymsensors in einer Prinzipdarstellung.

- Die Meßanordnung gemäß Fig. 1 besteht im wesentlichen aus einer im subcutanen Gewebe implantierbaren Dialysesonde 10, die über einen Zuflußkanal 12 mit einer Perfusionsflüssigkeit beaufschlagbar ist, die mit Hilfe einer bei dem gezeigten Ausführungsbeispiel ausgebildeten Dosierpumpe 14 aus einem Flüssigkeitsreservoir 16 angesaugt wird. Die Perfusionsflüssigkeit besteht beispielsweise aus pH-stabilisierter physiologischer Kochsalzlösung oder Ringer-Lösung. Der Rückflußkanal 18 der Dialysesonde 10 führt zu einer Durchflußkammer 20, in die ein elektrochemischer Enzymsensor 22 eingreift. An die Durchflußkammer 20 ist eingangsseitig zusätzlich ein Bypass-Kanal 24 angeschlossen, der unmittelbar über das Flüssigkeitsreservoir 16 und die Rollendosierpumpe 14 mit einer Pufferlösung beaufschlagbar ist. Die auf die Zuflußleitung 12 und die Bypassleitung 24 gemeinsam einwirkende Rollendosierpumpe gewährleistet mit
- 30 einfachen Mitteln die Einstellung eines vorgegebenen Verhältnisses zwischen Perfusatstrom und Pufferstrom nach Maßgabe der in der Pumpe verwendeten Schlauchquerschnitte im Zuflußkanal und Bypass-Kanal. Am Ausgang der Durchflußkammer wird die zuvor am Enzymsensor vorbeigeleitete Flüssigkeit gesammelt und über eine Sammelleitung 26 in einen Auffangbehälter 28 geleitet.

- Wie aus Fig. 2 zu ersehen ist, besteht die Dialysesonde 10 im wesentlichen aus einer an ihrem proximalen und distalen Ende mittels eines Stopfens 30 und 32 verschlossenen Zylinderhülse 34, die im Bereich ihres distalen Endes eine Dialysemembran 36 aufweist und in die durch den proximalen Stopfen 30 hindurch der als dünnes Rohr ausgebildete Zuflußkanal 12 bis zum distalen Ende hindurchgreift. Der gleichfalls am proximalen Ende herausgeführte Rückflußkanal reicht über den Ringkanal 38 bis zum distalen Hülsende und kommuniziert dort mit der Auslaßöffnung 40 des Zuflußkanals 12.
- 40

- Der Membranteil 36 der Dialysesonde 10 ist bei deren Implantation vollständig in das Gewebe eingebettet, so daß das durch den Zuflußkanal 12 einströmende Perfusat durch die Membran hindurch mit Inhaltsstoffen aus dem interzellularen Gewebe befrachtet wird. Die Porosität der Dialysemembran 36 wird so bemessen, daß die zu bestimmenden Stoffwechselprodukte, wie Glucose oder Milchsäure nahezu widerstandsfrei in das Perfusat gelangen können, während größere Inhaltsstoffe zurückgehalten werden. Zur
- 45 Glucose- und Milchsäurebestimmung wird die Porenweite bei 0,01 bis 0,03 μ m gewählt.

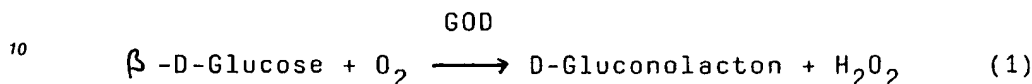
- Der in die Durchflußkammer 20 eingreifende, in Fig. 3 schematisch dargestellte Enzymsensor besteht im wesentlichen aus einem dünnen zylindrischen Rohr aus Silber oder Edelstahl, das eine isolierende Füllung 44, beispielsweise aus Epoxidharz sowie eine axial ausgerichtete Meßelektrode 46, vorzugsweise aus Platin oder Gold enthält. Der metallische Rohrmantel 42 bildet zugleich die Bezugselektrode des elektrochemischen Sensors.
- 50

Die aktive Meßstelle 48 des Sensors befindet sich an dessen Stirnfläche, an der die Meßelektrode 46 aus der Epoxidharz-Isolierung 44 herausragt und von einer semipermeablen Membran 50 und einem innerhalb der Membran eingeschlossenen Enzym 52 beschichtet ist. Die Bezugselektrode 42 und die

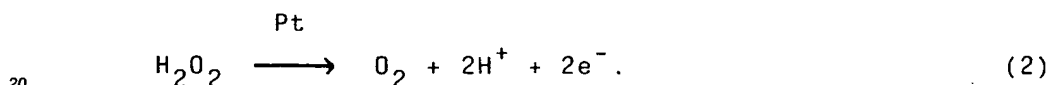
Meßelektrode 46 sind mit einer in Fig. 1 symbolisch dargestellten Auswertelektronik 54 verbunden, wie sie beispielsweise in der EP-A-275 390 beschrieben ist.

Bei der Meßdurchführung dient das in der Durchflußkammer 20 am Enzymsensor 22 vorbeigeführte Meßdialysat als Elektrolyt.

- 5 In einem Glucosesensor, der Glucoseoxidase als Enzym 52 enthält, wird im Meßdialysat vorhandene β -D-Glucose im Beisein von Sauerstoff in D-Lactone unter Freisetzung von H_2O_2 oxidiert:

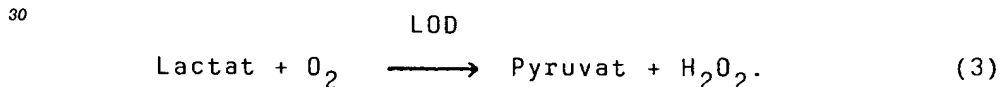


- 15 Die Bildungsrate von H_2O_2 kann in der elektrochemischen Zelle als Diffusionsgrenzstrom aufgrund der folgenden Reaktion an der Platinanode gemessen werden:



- Der im Meßdialysat vorhandene Sauerstoff reicht für den Reaktionsablauf aus, zumal der bei der Glucose-Umwandlung verbrauchte Sauerstoff bei der Umwandlung von H_2O_2 an der Pt-Anode 46 zurückgewonnen und zumindest teilweise in das Meßdialysat zurückgeführt wird.

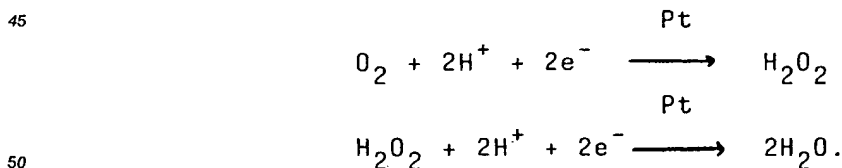
In dem Milchsäuresensor, der Lactatoxidase als Enzym 52 enthält, wird in dem Meßdialysat vorhandenes Lactat im Beisein von Sauerstoff in Pyruvat (Brenztraubensäure) unter Freisetzung von H_2O_2 oxidiert:



- 35 Auch hier kann die Bildungsrate von H_2O_2 in der elektrochemischen Zelle als Diffusionsgrenzstrom im Sinne der vorstehenden Reaktionsgleichung (2) an der Platinanode gemessen werden.

Sowohl beim Glucosesensor als auch beim Lactatsensor wird der Diffusionsgrenzstrom mit einer positiven Polarisationsspannung gemessen.

- Grundsätzlich ist es möglich, den in Fig. 1 gezeigten Sensor auch mit entgegengesetzter Polarisationsspannung, also mit dem Platindraht 46 als Kathode und dem Silberrohr 42 als Anode zu betreiben. Damit erhält man an der Meßelektrode eine Reduktion des im Meßdialysat enthaltenen Sauerstoffs zunächst zu H_2O_2 und anschließend zu H_2O nach folgenden Reaktionsgleichungen:



- Zur Messung des Sauerstoffpartialdrucks im Meßdialysat wird also der Differenzgrenzstrom bei konstanter Spannung zwischen Meßkathode und Bezugsanode als Maß für die in der Zeiteinheit die Kathode erreichenden O_2 -Moleküle genutzt.

Zusammenfassend ist folgendes festzustellen: Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren und eine Anordnung zur kontinuierlichen Bestimmung der Konzentration von Inhaltsstoffen, wie Glucose oder Milchsäure, in Körperflüssigkeiten. Die Probenentnahme aus dem Körpergewebe erfolgt nach dem Dialyseverfahren.

ren. Zu diesem Zweck ist eine im Körpergewebe implantierbare, die Gestalt eines doppelumigen Katheters aufweisende Dialysesonde 10 vorgesehen, die in der Nähe ihres distalen Endes eine geschlossene Dialysemembran 26 trägt. Weiter ist ein sich innerhalb der Dialysesonde 10 bis in den Membranbereich hinein erstreckender, mit einem kontinuierlichen Perfusatstrom beaufschlagbarer Zuflußkanal 12 sowie ein entlang einer Dialysestrecke nach außen hin durch die Dialysemembran 36 begrenzter, mit dem Zuflußkanal am distalen Ende kommunizierender und mit einer Meßanordnung verbundener Rückflußkanal 18 vorgesehen. Um während einer möglichst langen Meßdauer driftfreie Konzentrationsmessungen durchführen zu können, weist die Meßanordnung eine in eine Durchflußkammer des Rückflußkanals eingreifende elektrochemische Enzymzelle 20 auf, während in den Rückflußkanal 18 in Strömungsrichtung vor der Enzymzelle 22 ein mit einem zum Perfusatstrom proportionalen Pufferstrom beaufschlagbarer Bypass-Kanal 24 mündet.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Bestimmung der Konzentration von Inhaltsstoffen, wie Glucose oder Milchsäure, in Gewebeflüssigkeit, bei welchem mittels einer in Körpergewebe implantierbaren, mit einem kontinuierlichen Perfusatstrom beaufschlagbaren Dialysesonde (10) ein mit den Inhaltsstoffen angereicherter Dialysatstrom gebildet und einer vorzugsweise extrakorporal angeordneten Meßanordnung zugeleitet wird, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem Dialysatstrom in Strömungsrichtung vor der Meßanordnung ein zum Perfusatstrom proportionaler Pufferstrom zugemischt wird, und daß mit dem so gebildeten Meßdialysat eine in der Meßanordnung angeordnete elektrochemische Enzymzelle (22) kontinuierlich beaufschlagt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Perfusatstrom und der Pufferstrom aus einem gemeinsamen Flüssigkeitsreservoir (16) angesaugt werden.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Verhältnis zwischen Perfusatstrom und Pufferstrom 1:0,5 bis 1:3 beträgt.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Perfusatstrom 1 bis 5 µl/min bezogen auf ca. 10 mm² Dialysemembran-Oberfläche beträgt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß dem Pufferstrom ein phosphathaltiger pH-Stabilisator beigemischt wird.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Perfusat und/oder die Pufferflüssigkeit aus gegebenenfalls pH-stabilsierter physiologischer Kochsalzlösung oder Ringer-Lösung bestehen.
7. Anordnung zur kontinuierlichen Bestimmung der Konzentration von Inhaltsstoffen, wie Glucose oder Milchsäure, in Körperflüssigkeiten, mit einer in Körpergewebe implantierbaren, die Gestalt eines doppelumigen Katheters aufweisenden Dialysesonde (10), die in der Nähe ihres distalen Endes eine geschlossene Dialysemembran (36) trägt, mit einem sich innerhalb der Dialysesonde sich bis in den Membranbereich erstreckenden, mit einem kontinuierlichen Perfusatstrom beaufschlagbaren Zuflußkanal (12) und einem entlang einer Dialysestrecke nach außen hin durch die Dialysemembran (36) begrenzten, mit dem Zuflußkanal (12) am distalen Ende kommunizierenden, mit einer vorzugsweise extrakorporal angeordneten Meßanordnung verbundenen Rückflußkanal (18), **dadurch gekennzeichnet**, daß die Meßanordnung eine in eine Durchflußkammer (20) des Rückflußkanals (18) eingreifende elektrochemische Enzymzelle (22) aufweist, und daß in den Rückflußkanal (18) in Strömungsrichtung vor der Enzymzelle (22) ein mit einem zum Perfusatstrom proportionalen Pufferstrom beaufschlagbarer Bypass-Kanal (24) mündet.
8. Anordnung nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Enzymzelle (22) eine vorzugsweise aus Platin- oder Golddraht bestehende Meßelektrode (46), eine der Meßelektrode (46) benachbarte, vorzugsweise aus Silber oder Edelstahl bestehende Bezugselektrode (42), sowie eine auf den Elektroden angeordnete, vorzugsweise mit einer semipermeablen Membran (50) überzogene Enzymschicht (32) aufweist.

9. Anordnung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Enzym (52) aus immobilisierter Glucoseoxidase (GOD) besteht.
- 5 10. Anordnung nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß das Enzym (52) aus immobilisierter Lactatoxidase (LOD) besteht.
11. Anordnung nach einem der Ansprüche 7 bis 10, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Enzymzelle (22) mindestens zwei mit unterschiedlichen Enzymen beschichtete oder unbeschichtete Meßelektroden und eine gemeinsame Bezugsselektrode aufweist.
- 10 12. Anordnung nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß die verschiedenen Meßelektroden der Enzymzelle in getrennte Teilkanäle der Durchflußkammer eingreifen.
13. Anordnung nach einem der Ansprüche 7 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Dialysemembran (36) aus mikroporiger Polycarbonat-Folie mit einer Porenweite von ca. 0,01 µm besteht.
- 15 14. Anordnung nach einem der Ansprüche 6 bis 12, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Dialysemembran aus mikroporiger Polyurethanfolie mit einer Porenweite von ca. 0,01 µm besteht.
- 20 15. Anordnung nach einem der Ansprüche 7 bis 14, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Zuflußkanal (12) und der Bypass-Kanal (24) ansaugseitig mit einem gemeinsamen Flüssigkeitsreservoir (16) verbunden sind.
- 25 16. Anordnung nach einem der Ansprüche 7 bis 15, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Zuflußkanal (12) und der Bypass-Kanal (24) mit je einem elastisch nachgiebigen Ansaugschlauch einer gemeinsamen Rollendosierpumpe (14) verbunden sind.
- 30 17. Anordnung nach einem der Ansprüche 7 bis 16, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Zuflußkanal (12) innerhalb der Dialysesonde (10) aus einem elastischen Kunststoffschlauch bestehen.

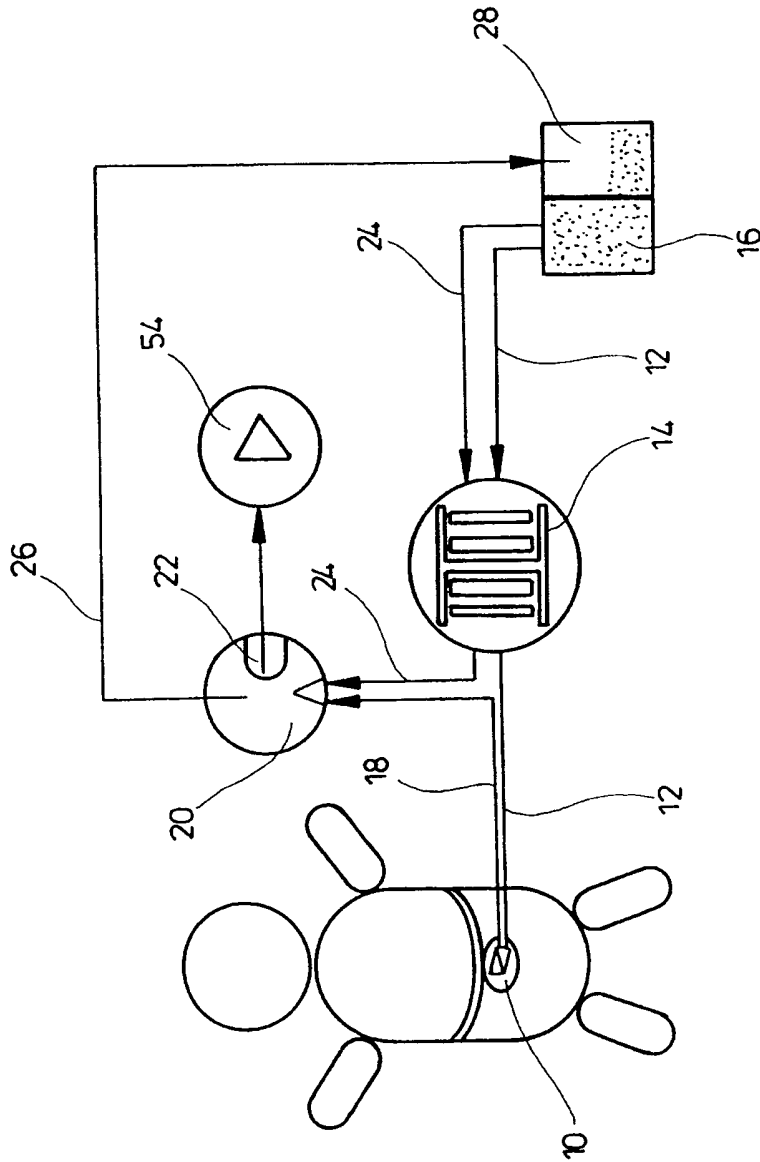


Fig. 1

Fig. 2

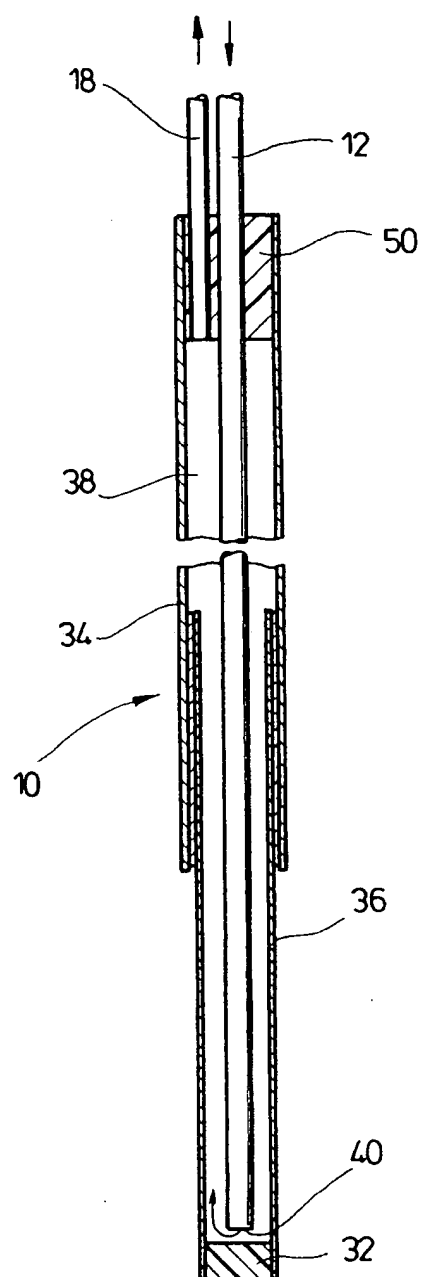
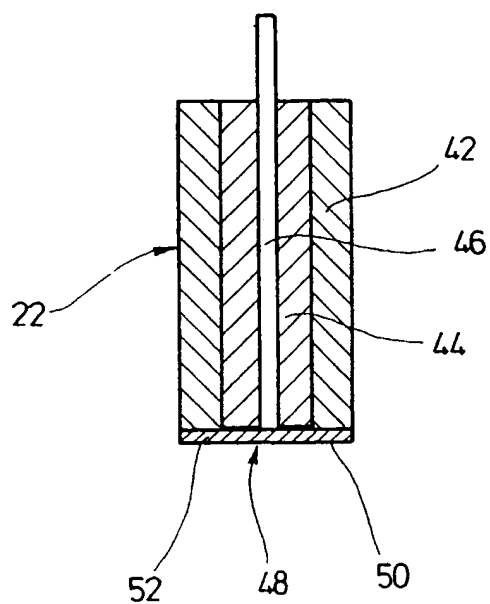


Fig. 3





Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 11 2048

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5)
Y	EP-A-0 104 935 (THE YELLOW SPRINGS INSTRUMENT CO., INC.)	1,7	A61B5/00
A	* Seite 5, Zeile 31 - Seite 11, Zeile 23; Abbildungen 1-4 *	5,8-10, 12	
Y	EP-A-0 403 394 (EUROPHOR, SOCIETE ANONYME)	1,7	
A	* Spalte 2, Zeile 55 - Spalte 4, Zeile 45; Abbildungen 1-4 *	17	
Y,D	EP-A-0 275 390 (INSTITUT FÜR DIABETESTECHNOLOGIE GEMEINNÜTZIGE FORSCHUNGS-UND ENTWICKL)	1,7	
A	* Seite 4, Zeile 8 - Seite 5, Zeile 43; Abbildungen 1-3 *	8,9	
A	EP-A-0 401 179 (AMPLISCIENTIFICA SRL) * Zusammenfassung * * Seite 3, Zeile 6 - Seite 4, Zeile 54; Abbildungen 1,2 *	1,7-9	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)
			A61B C12Q C12M
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort BERLIN		Abschlußdatum der Recherche 24 NOVEMBER 1992	Prüfer WEIHS J.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument A : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer andern Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur			

EPO FORM 1503 (03.92) (P0402)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)